

DOI: 10.13376/j.cblls/2015191

文章编号: 1004-0374(2015)11-1380-06



李晓东, 博士, 武汉大学生命科学学院副教授。实验室以小鼠为实验动物模型, 通过转基因、病毒脑内定位注射以及行为和生理监控等技术手段, 系统研究下丘脑视交叉上核内不同类型神经元在昼夜节律功能中的作用, 阐明生物节律的系统神经生物学基础; 通过高通量测序手段, 研究生物节律产生的分子机制, 并探索生物钟对细胞内生理活动进行调控的分子机制; 此外, 还研究生物钟对细胞内代谢过程的调控随动物发育和衰老过程而发生变化的可能表观遗传机制。

视交叉上核在昼夜节律中的作用

程 满, 余 爽, 李 娟, 李晓东*

(武汉大学生命科学学院, 武汉 430072)

摘 要: 下丘脑的视交叉上核被称为中枢生物钟, 在昼夜节律的产生中起到至关重要的作用。视交叉上核内含有多种类型的神经元, 并在神经元化学表型、神经输入和输出方面存在差异, 从而在昼夜节律功能中起到不同的作用。现对视交叉上核的神经元组成及在昼夜节律功能中的分化作用进行探讨。利用节律分裂这一现象阐明视交叉上核功能输出的结构基础。同时, 也探讨了其他脑区内生物钟的可能功能以及生物钟与其他节律现象(如食物牵引的振荡器)的相互关系。

关键词: 生物节律; 昼夜节律; 视交叉上核

中图分类号: Q41; R322 **文献标志码:** A

The role of the suprachiasmatic nucleus in circadian rhythm generation

CHENG Man, YU Shuang, LI Juan, LI Xiao-Dong*

(College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

Abstract: The suprachiasmatic nucleus (SCN) in the anterior hypothalamus is the central pacemaker essential for circadian rhythm generation. Neurons in the suprachiasmatic nucleus differ in their chemical phenotype and input and output connections. Those neurons play distinct functions in the generation of circadian rhythms. In this article, we provide description of neuronal types in the suprachiasmatic nucleus and their differential roles in circadian rhythm functions. We also discuss the phenomenon of “splitting” and the structural basis of SCN output, the possible functions of circadian oscillators in other brain regions and the relationship of the circadian clock with other oscillations (such as the food entrainable).

Key words: biological rhythms; circadian rhythms; suprachiasmatic nucleus

收稿日期: 2015-07-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(30970953, 8127146)

*通信作者: E-mail: xiaodli@whu.edu.cn; Tel: 027-68752218

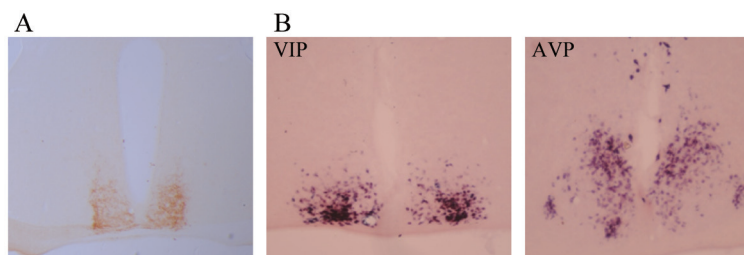
1 近日节律和视交叉上核简介

动物的行为、体温及内分泌活动都存在周期接近 24 h 的节律。20 世纪 70 年代初, 研究人员通过神经组织的损毁技术, 发现下丘脑的视交叉上核 (SCN) 的损毁会导致行为和内分泌活动的昼夜节律的消除, 因而对昼夜节律的产生至关重要^[1-2]。在 SCN 损毁的动物中, 如果移植了外源的 SCN, 则动物的行为节律能够得到恢复, 并且恢复后行为节律的特性 (如其周期) 由所移植的 SCN 决定^[3]。以上的实验表明了 SCN 对行为节律产生的必要性。在正常情况下, 动物生理与行为的昼夜节律与外界环境条件相适应。光照条件是一个显著的环境因素。外界光照条件的变化能够引导 SCN 生物钟运行的相位, 从而使其神经活动以及昼夜节律功能适应外界环境的变化。SCN 接受视网膜神经节细胞的直接投射, 光照刺激通过这一视网膜到下丘脑的直接投射对生物钟的相位进行引导 (图 1A)。视网膜投射到 SCN 的神经节细胞含有黑视素 (melanopsin), 因而具备自身的光敏性^[4]。视网膜的视锥和视杆细胞也可介导光线对 SCN 内神经活动的影响, 但其神经信息的传递也主要经由含黑视素的神经节细胞来影响 SCN 生物钟的功能^[5]。

许多 SCN 神经元在分离培养的条件下存在电活动的昼夜节律, 表明自主的昼夜节律现象存在于细胞水平^[6]。需要指出的是, 细胞水平的昼夜节律现象也存在于体内的多种周边组织中^[7-8]。生物钟的分子机制研究目前也取得了极大的进展, 多个生物钟基因已被发现和鉴定, 这些生物钟基因可在转录以及转录后水平进行组织特异性的基因表达节律的调控^[9]。这方面的研究进展在此不作赘述。

1.1 SCN神经元的多样性

SCN (左右两侧) 共含有约 2 万个神经元, 其中绝大多数为 γ 氨基丁酸 (GABA) 能神经元。SCN 内表达多种神经多肽, 神经多肽通常在 SCN 的不同亚区内特异分布, 表明 SCN 神经元的多样性^[10-13]。例如, 精氨酸血管加压素 (AVP) 的神经元处于 SCN 的背侧, 而血管活性肠肽 (VIP) 神经元处于 SCN 的腹侧, 两者间在分布上并无明显重叠 (图 1B)。早期的研究通常认为, SCN 的所有神经元都具备内源的生物钟, 并且这些生物钟之间处于同步运行状态; 但随着对生物钟分子机制研究的逐渐深入, 研究人员发现 SCN 神经元的节律振荡并非完全同步, 而是存在时间和空间上的复杂多样性, 不同神经元的相位显著依赖于其在 SCN 内的位置, 并且相位呈现空间上的梯度分布^[14-16]。SCN 存在一些并无明显昼夜节律的神经元, 它们在生物钟功能中起到独特的作用, 如金黄地鼠 SCN 腹侧区的一些神经元 (该区域含表达 Calbindin 的神经元) 并不含有明显的钟基因表达和放电活动的昼夜节律; 但这些神经元接受视网膜神经节细胞的直接投射, 并作为中继对 SCN 内其他具备自身节律的神经元施加影响, 调节其节律活动^[14,17-18]。对该区域的微损毁实验表明, 这些神经元对整体水平的昼夜节律是必需的^[19]。类似的一个区域也存在于小鼠的腹侧 SCN。这些神经元表达胃泌素释放肽 (GRP), 但不含有明显的钟基因表达节律。视网膜神经节细胞直接投射到该区域, 并激活 GRP 神经元^[20]。GRP 的神经传递在光照对 SCN 神经元相位诱导的过程中起到一定作用^[21]。需要指出的是, 虽然一些 SCN 神经元内并无钟基因的表达节律, 但这些神经元 (以及具备钟基因表达节律的神经元) 细胞内的钙浓度都存在昼夜变



A, 视网膜神经节细胞对SCN的投射。小鼠接受霍乱毒素B亚单位(CTb)眼内注射, 1 d后通过免疫组化在SCN内显现视神经的末梢。在小鼠中, 神经节在SCN内并非均匀分布, 在SCN的腹外侧较为富集。这一区域含有表达GRP的神经元。B, AVP和VIP在SCN内的表达分布。不同神经多肽在SCN内有各自特异的分布规律, 如AVP主要分布于SCN的背侧, 而VIP则主要分布于SCN的腹侧(原位杂交信号)。

图1 视交叉上核 (SCN)

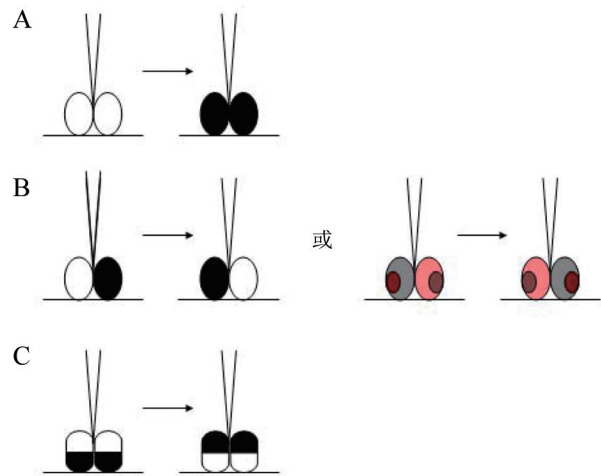
化^[22-23]。SCN 神经元内钙水平昼夜节律的产生机制及其作用目前尚不清楚。腹侧的 SCN 也有部分神经元(如一些 VIP 神经元)具有钟基因的表达以及电活动的昼夜节律,并且这些神经元也受到视网膜神经节细胞的直接投射控制^[6,24-26]。

SCN 的不同亚区存在输入/输出控制的显著差异^[27]。总体而言,腹侧 SCN 负责处理 SCN 的输入信息,视网膜神经节细胞以及丘脑的内颗粒层(IGL)核团以及脑干的 5-羟色胺神经元主要投射到腹侧 SCN。这些投射在 SCN 运行相位的重置中起重要作用^[16,28]。SCN 的整体水平上存在电活动和基因表达的昼夜节律,而河豚毒素(TTX)会导致 SCN 内神经元活动的去同步化,从而导致动物整体水平节律的消失,表明 SCN 的神经元活动存在偶联,并且这种偶联是通过神经元的电活动进行传递的;但单独阻断 SCN 内 GABA 神经传导并不显著影响 SCN 内神经元活动的相位关系,因而 SCN 内的神经多肽而非 GABA 介导的神经信息传递在 SCN 神经元的偶联中起必要作用。在 SCN 内表达的多种神经多肽中, VIP 的神经信息传递对 SCN 神经元的偶联以及维持 SCN 整体水平的昼夜节律尤为重要^[29-30]。VIP 及其受体 VPAC2 的功能缺失可以削弱细胞水平和整体水平的昼夜节律^[31-32]。需要指出的是,整体水平的节律消失并不一定意味着细胞水平生物节律的消失,SCN 神经元活动的去同步化也可引起整体水平上昼夜节律的紊乱,如持续光照条件下或在特定的时间给予动物光照刺激,都可能引起 SCN 神经元的去同步化以及行为节律的紊乱^[33-34]。除了 VIP, AVP 和 GRP 等神经多肽在 SCN 神经元活动偶联的过程中也起到了一定作用^[35]。

1.2 SCN的输出控制方式

SCN 可以通过分泌一些神经活性物质来影响行为节律,如在 SCN 的移植实验中,所移植的 SCN 并不需要与宿主的神经系统发生突触接触即可恢复动物的行为节律^[36];但 SCN 移植并不能恢复神经内分泌活动的节律,表明 SCN 必须通过完整的突触传递来控制这些节律^[19]。SCN 投射到下游的多个脑区,控制自主神经系统、下丘脑-垂体轴的内分泌系统以及睡眠/觉醒系统的活动,从而产生整体水平上生命活动的昼夜节律^[37]。SCN 对褪黑激素和糖皮质激素以及睡眠/觉醒节律进行控制的神经通路已研究较为深入。敏感性睡眠促进区(SPz)、下丘脑室旁核(PVH)和下丘脑背内侧核(DMH)等区域受到 SCN 的投射控制,是 SCN 节律

信息输出的重要中继部位。一种观点认为,SCN 神经元可以通过群体编码(population encoding)的方式进行整体水平的输出控制(图 2A),即 SCN 内的神经元可能存在相位的差异,但这些神经元活动的整体平均值决定了 SCN 对下游投射目标的节律性控制^[38-39]。在特定条件下,SCN 具备其他的输出控制方式,如金黄地鼠的行为通常表现为明显的昼夜节律,其活跃的时间集中于夜间。但在持续光照的条件下,金黄地鼠行为节律会发生改变,首先其周期会延长,之后会出现分裂(splitting)现象,即原本为近 24 h 的行为节律分裂成两个间隔约为 12 h 的节律。最初推测这两个分裂后的节律可能是由两个不同的振荡器独立控制的。这两个振荡器被分别命名为 E (evening) 和 M (morning) 振荡器,两者之间的相互关系被认为可以用来衡量外界光照周期的长短,并参与调节昼夜节律的季节性变化。一些动物的行为活动可表现为双峰(bimodal)分布,而褪黑激素的分泌控制也可能有两个组成部分,分别控制激素分泌水平的上升和下降阶段。外界光照刺激对这两个组成部分有不同的影响。这些实验现象都



SCN对下游神经结构的控制可以采用多种组织方式。其示意图如下。不同颜色分别代表神经元的不同活跃程度,颜色的变化表示神经活动的昼夜节律。A: 群体编码。正常条件下,SCN 的神经元通过耦合处于相近的相位,并可以作为一个整体对下游神经结构进行控制。B: 左右两侧SCN的独立控制模式。在金黄地鼠或小鼠行为分裂的状态下,左右两侧的SCN可以处于相反的运行相位。进一步的研究表明,在金黄地鼠行为节律分裂时同侧SCN的不同区域也可处于反相运行的状态。C: 背侧和腹侧SCN的独立控制模式。背侧和腹侧SCN区处于相反的运动相位,并独立进行输出调控。动物的行为以及褪黑激素的分泌都可能受到这种方式的调控。

图2 SCN的输出控制模式

支持 E-M 振荡器的模型^[40]。早期的研究表明, 损毁单侧的 SCN 可以阻碍行为分裂现象的出现, 初步表明两侧的 SCN 可能分别代表 E 和 M 振荡器^[41]。这一推断在 2000 年得到进一步的确定。在金黄地鼠的行为节律分裂时, 左右两侧 SCN 的钟基因表达处于相反的相位, 表明其中每一侧 SCN 可独立参与行为节律的控制, 因而单侧的 SCN 分别代表了 E 和 M 振荡器^[42] (图 2B)。在持续光照条件下, 雌性金黄地鼠的 LH 激素的分泌也可呈现近 12 h 的节律现象, 并且这一现象也与左右两侧 SCN 活动的不对称相关, 并表现为下丘脑两侧促黄体素释放素 (LHRH) 神经元的不对称激活^[43]。在一些品系的小鼠中, 持续光照也导致左右两侧 SCN 的活动处于相反的相位, 并导致行为节律的分裂^[33]。目前也有证据表明, 在金黄地鼠的行为节律分裂时, 不仅两侧的 SCN 呈现反相的运行状态, 单侧 SCN 内也可呈现出分裂现象, 其中一个亚区内的神经元与其他的神经元呈现相反的运行相位^[44]。在特定种类的大鼠中, SCN 的腹侧和背侧区域的神经活动也可处于相反的相位, 并分别控制行为节律的不同组成部分^[45] (图 2B)。SCN 的腹侧和背侧区还可能在其他节律的控制中起到不同作用, 如背侧 SCN 在快速动眼期 (REM) 睡眠以及褪黑激素水平的节律中起到主要作用, 而腹侧 SCN 可能参与控制其他节律的调控^[46-48] (图 2C)。SCN 神经元类型具有多样性, SCN 不同亚区以及不同类型的神经元对下游神经目标的投射控制存在一定差异。这些差异的存在表明了 SCN 生物钟输出控制的复杂性。不同类型的神经元在钟功能的输出中可能起到了不同作用, 这一点通过嵌合体实验得到了初步证实。嵌合体技术可在 SCN 内实现两类不同生物钟特性的神经元的随机混合, 通过分析嵌合体中 SCN 不同区域内各类神经元的比例及其与动物行为节律表型间的关系, 研究 SCN 不同区域对节律输出功能的影响。利用 SCN 嵌合体所进行的研究表明, SCN 不同部位的神经元影响了行为节律不同方面的特性^[49]。但上述的嵌合体分析依据的是神经元所处的位置而不是其类型。SCN 内神经多肽的多样性为选择性研究单一类型神经元的功能提供了有利条件。例如, 可利用这些神经多肽的启动子进行转基因操作, 在 SCN 特异神经元内表达 Cre 等转基因, 从而实现对这些神经元功能的选择性操作。在 SCN Avp 神经元内敲除 *Bmal1* 或在神经介素 S (NMS) 神经元内改变生物

钟的工作状态都会对动物的行为节律产生影响^[50-51]。这类工作的开展将深入理解 SCN 内不同类型神经元在昼夜节律中的作用。

2 脑内其他部位的生物钟

分子水平的昼夜节律也存在于脑内其他区域, 如钟基因在与杏仁核等情感相关的脑区存在表达节律^[52]。嗅球和海马等部位也含有内源的生物钟, 这些生物钟对各自区域的神经活动起到调控作用^[53-55], 如海马区存在钟基因表达的昼夜节律, 钟基因的突变也影响动物的学习与记忆功能。但总体而言, 海马区生物钟参与调控学习与记忆功能的具体机制尚未被深入研究^[55]。需要指出的是, 脑内 SCN 外的生物钟与 SCN 生物钟的运行相位并不一致, 而是维持一种稳定的相互相位关系, 如海马区的生物钟与 SCN 处于相反的相位。这种相互相位关系的稳定对正常的神经系统功能是必要的。在异常光照条件下以及时差过程中, SCN 与其他脑区生物钟的相互相位关系被打乱, 影响了神经系统的正常功能^[56-57]。除了 SCN 外, 神经系统的其他部位也含有生物钟。

目前研究的一个热点问题是 FEO (food entrainable oscillator): 当进食活动被限制于每天的固定时间时, 动物的生理和行为活动受到进食时间的明显影响而表现出昼夜节律, 并且这种节律的产生独立于 SCN 的调控^[58]。目前的研究表明, 生物钟的已知分子机制与 FEO 无关^[59]。FEO 的神经系统定位也有待于深入的研究。损毁下丘脑的 DMH 核团不仅会影响动物的正常节律, 也会影响 FEO, 表明 DMH 参与了 FEO 的功能^[60], 但 DMH 核团在 FEO 中的具体作用机制存在较大争议。MASCO (methamphetamine-sensitive circadian oscillator) 是与 FEO 类似的一种自主振荡, 这类振荡器也不依赖于已知的生物钟分子机制^[61]。目前的研究表明, 中脑多巴胺神经元在 MASCO 中起到重要作用^[62]。脑内 SCN 外其他部位的振荡器也影响了 SCN 所调控的生理和行为节律, 并且这种影响在 SCN 损毁的动物中尤其明显^[63]。

3 总结与展望

SCN 神经元表现出神经化学类型的多样性, 这些神经元的输入和输出控制存在差异和多样性。了解 SCN 内不同类型的神经元在昼夜节律中的功能是一项复杂和具有挑战性的任务, 但 SCN 内神经多肽的多样性也为这一研究提供了机遇。转基因、

条件性基因敲除以及光遗传和化学遗传等实验技术手段可用来进行针对特异类型神经元的功能研究。这些技术手段的应用将有助于深入了解 SCN 钟功能的产生和传递的神经机制。目前的研究限于动物的行为节律, 后续的研究有望拓展到对体温、睡眠及内分泌活动的节律, 从而深入阐明 SCN 调控昼夜节律的神经生物学基础。

[参 考 文 献]

- [1] Stephan FK, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1972, 69: 1583-6
- [2] Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res*, 1972, 42: 201-6
- [3] Ralph R, Foster RG, Davis FC, et al. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, 1990, 247: 975-8
- [4] Hattar S, Luca RJ, Mrosovsky N, et al. Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature*, 2003, 424: 76-81
- [5] Güler AD, Ecker JL, Lall GS, et al. Melanopsin cells are the principal conduits for rod-cone input to non-image-forming vision. *Nature*, 2008, 453: 102 - 5
- [6] Welsh DK, Logothetis DE, Meister M, et al. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*, 1995, 14: 697-706
- [7] Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4: 649-61
- [8] Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35: 445-62
- [9] Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol*, 2013, 24: 90-9
- [10] Abrahamson EE, Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Res*, 2001, 916: 172-91
- [11] Morin LP, Shivers KY, Blanchard JH, et al. Complex organization of mouse and rat suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience*, 2006, 137: 1285-97
- [12] Silver R, Sookhoo AI, LeSauter J, et al. Multiple regulatory elements result in regional specificity in circadian rhythms of neuropeptide expression in mouse SCN. *Neuroreport*, 1999, 10: 3165-74
- [13] Morin LP. SCN organization reconsidered. *J Biol Rhythms*, 2007, 22: 3-13
- [14] Hamada T, LeSauter J, Venuti JM, et al. Expression of Period genes: rhythmic and nonrhythmic compartments of the suprachiasmatic nucleus pacemaker. *J Neurosci*, 2001, 21: 7742-50
- [15] Yan L, Takekida S, Shigeyoshi Y, et al. *Per1* and *Per2* gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus: circadian profile and the compartment-specific response to light. *Neuroscience*, 2001, 94: 141-50
- [16] Yan L, Karatsoreos I, Lesauter J, et al. Exploring spatiotemporal organization of SCN circuits. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2007, 72: 527-41
- [17] Jobst EE, Allen CN. Calbindin neurons in the hamster suprachiasmatic nucleus do not exhibit a circadian variation in spontaneous firing rate. *Eur J Neurosci*, 2002, 16: 2469-74
- [18] LeSauter J, Kriegsfeld L J, Hon J, et al. Calbindin-D(28K) cells selectively contact intra-SCN neurons. *Neuroscience*, 2002, 111: 575-85
- [19] LeSauter J, Silver R. Localization of a suprachiasmatic nucleus subregion regulating locomotor rhythmicity. *J Neurosci*, 1999, 19: 5574-85
- [20] Karatsoreos IN, Yan L, LeSauter J, et al. Phenotype matters: identification of light-responsive cells in the mouse suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci*, 2004, 24: 68-75
- [21] Antle MC, Kriegsfeld LJ, Silver R. Signaling within the master clock of the brain: localized activation of mitogen-activated protein kinase by gastrin-releasing peptide. *J Neurosci*, 2005, 25: 2447-54
- [22] Ikeda M, Sugiyama T, Wallace CS, et al. Circadian dynamics of cytosolic and nuclear Ca^{2+} in single suprachiasmatic nucleus neurons. *Neuron*, 2005, 38: 253-63
- [23] Enoki R, Kuroda S, Ono D, et al. Topological specificity and hierarchical network of the circadian calcium rhythm in the suprachiasmatic nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 21498-503
- [24] Webb AB, Angelo N, Huettner JE, et al. Intrinsic, nondeterministic circadian rhythm generation in identified mammalian neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 16493-8
- [25] Shinohara K, Honma S, Katsuno Y, et al. Circadian rhythms in the release of vasoactive intestinal polypeptide and arginine-vasopressin in organotypic slice culture of rat suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett*, 1994, 170: 183-6
- [26] Hughes ATL, Guilding C, Lennox L, et al. Live imaging of altered period1 expression in the suprachiasmatic nuclei of *Vipr2*^{-/-} mice. *J Neurochem*, 2008, 106: 1646-57
- [27] Leak RK, Moore RY. Topographic organization of suprachiasmatic nucleus projection neurons. *J Comp Neurol*, 2001, 433: 312-34
- [28] Antle MC, Silver R. Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock. *Trends Neurosci*, 2005, 28: 145-51
- [29] Aton SJ, Colwell CS, Harmar AJ, et al. Vasoactive intestinal polypeptide mediates circadian rhythmicity and synchrony in mammalian clock neurons. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 476-83
- [30] Maywood ES, Reddy AB, Wong GK, et al. Synchronization and maintenance of timekeeping in suprachiasmatic

- circadian clock cells by neuropeptidergic signaling. *Curr Biol*, 2006, 16: 599-605
- [31] Harmar AJ, Marston HM, Shen S, et al. The VPAC(2) receptor is essential for circadian function in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Cell*, 2002, 109: 497-508
- [32] Colwell CS, Michel S, Itri J, et al. Disrupted circadian rhythms in VIP- and PHI-deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 285: R939-49
- [33] Ohta H, Yamazaki S, McMahon DG. Constant light desynchronizes mammalian clock neurons. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 267-9
- [34] Ukai H, Kobayashi TJ, Nagano M, et al. Melanopsin-dependent photo-perturbation reveals desynchronization underlying the singularity of mammalian circadian clocks. *Nat Cell Biol*, 2007, 9: 1327-34
- [35] Maywood ES, Chesham JE, O'Brien JA, et al. A diversity of paracrine signals sustains molecular circadian cycling in suprachiasmatic nucleus circuits. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 108: 14306-11
- [36] Silver R, LeSauter J, Tresco PA, et al. A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature*, 1996, 382: 810-3
- [37] Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 2005, 437: 1257-63
- [38] Ciarleglio CM, Gamble KL, Axley JC, et al. Population encoding by circadian clock neurons organizes circadian behavior. *J Neurosci*, 2009, 29: 1670-6
- [39] Aton SJ, Herzog ED. Come together, right...now: synchronization of rhythms in a mammalian circadian clock. *Neuron*, 2005, 48: 531-4
- [40] Daan S, Albrecht U, van der Horst GT, et al. Assembling a clock for all seasons: are there M and E oscillators in the genes? *J Biol Rhythms*, 2001, 16: 105-16
- [41] Pickard GE, Turek FW. Splitting of the circadian rhythm of activity is abolished by unilateral lesions of the suprachiasmatic nuclei. *Science*, 1982, 215: 1119-21
- [42] de la Iglesia HO, Meyer J, Carpino A Jr, et al. Antiphase oscillation of the left and right suprachiasmatic nuclei. *Science*, 2000, 290: 799-801
- [43] de la Iglesia HO, Meyer J, Schwartz WJ. Lateralization of circadian pacemaker output: activation of left- and right-sided luteinizing hormone-releasing hormone neurons involves a neural rather than a humoral pathway. *J Neurosci*, 2003, 23: 7412-4
- [44] Yan L, Foley NC, Bobula JM, et al. Two antiphase oscillations occur in each suprachiasmatic nucleus of behaviorally split hamsters. *J Neurosci*, 2005, 25: 9017-26
- [45] de la Iglesia HO, Cambras T, Schwartz WJ, et al. Forced desynchronization of dual circadian oscillators within the rat suprachiasmatic nucleus. *Curr Biol*, 2004, 14: 796-800
- [46] Lee ML, Swanson BE, de la Iglesia HO. Circadian timing of REM sleep is coupled to an oscillator within the dorsomedial suprachiasmatic nucleus. *Curr Biol*, 2009, 19: 848-52
- [47] Schwartz MD, Wotus C, Liu T, et al. Dissociation of circadian and light inhibition of melatonin release through forced desynchronization in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 17540-5
- [48] Lilley TR, Wotus C, Taylor D, et al. Circadian regulation of cortisol release in behaviorally split golden hamsters. *Endocrinology*, 2011, 153: 732-8
- [49] Low-Zeddies SS, Takahashi JS. Chimera analysis of the Clock mutation in mice shows that complex cellular integration determines circadian behavior. *Cell*, 2001, 105: 25-42
- [50] Lee IT, Chang AS, Manandhar M, et al. Neuromedin S-producing neurons act as essential pacemakers in the suprachiasmatic nucleus to couple clock neurons and dictate circadian rhythms. *Neuron*, 2015, 86: 1086-102
- [51] Mieda M, Ono D, Hasegawa E, et al. Cellular clocks in AVP neurons of the SCN are critical for interneuronal coupling regulating circadian behavior rhythm. *Neuron*, 2015, 85: 1103-16
- [52] Amir S, Stewart J. Motivational modulation of rhythms of the expression of the clock protein PER2 in the limbic forebrain. *Biol Psychiatry*, 2009, 65: 829-34
- [53] Granados-Fuentes D, Prolo L M, Abraham U, et al. The suprachiasmatic nucleus entrains, but does not sustain, circadian rhythmicity in the olfactory bulb. *J Neurosci*, 2004, 24: 615-9
- [54] Granados-Fuentes D, Saxena MT, Prolo LM, et al. Olfactory bulb neurons express functional, entrainable circadian rhythms. *Eur J Neurosci*, 2004, 19: 898-906
- [55] Eckel-Mahan KL, Storm DR. Circadian rhythms and memory: not so simple as cogs and gears. *EMBO Rep*, 2009, 10: 584-91
- [56] Eckel-Mahan KL, Phan T, Han S, et al. Circadian oscillation of hippocampal MAPK activity and cAMP: implications for memory persistence. *Nat Neurosci*, 2008, 11: 1074-82
- [57] Loh DH, Navarro J, Hagopian A, et al. Rapid changes in the light/dark cycle disrupt memory of conditioned fear in mice. *PLoS One*, 2010, 5: e12546
- [58] Stephan FK. Phase shifts of circadian rhythms in activity entrained to food access. *Physiol Behav*, 1984, 32: 663-71
- [59] Storch KF, Weitz CJ. Daily rhythms of food-anticipatory behavioral activity do not require the known circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 6808-13
- [60] Fuller PM, Lu J, Saper CB. Differential rescue of light- and food-entrainable circadian rhythms. *Science*, 2008, 320: 1074-7
- [61] Mohawk JA, Baer ML, Menaker M. The methamphetamine-sensitive circadian oscillator does not employ canonical clock genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 3519-24
- [62] Blum ID, Zhu L, Moquin L, et al. A highly tunable dopaminergic oscillator generates ultradian rhythms of behavioral arousal. *eLife*, 2014, 3: e05105
- [63] Pezu kP, Mohawk JA, Yoshikawa T, et al. Circadian organization is governed by extra-SCN pacemakers. *J Biol Rhythms*, 2010, 25: 432-9